Aus der Universitätsklinik für Hals - Nasen - Ohrenkrankheiten
der Universität Düsseldorf
Direktor : Prof . med . Vosteen

Nasopharynxcarcinom: Eine Auswertung von 59 Fällen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Gerburg Muhle

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0106

Aus der Universitätsklinik für Hals - Nasen - Ohrenkrankheiten
der Universität Düsseldorf
Direktor : Prof . med . Vosteen

Nasopharynxcarcinom: Eine Auswertung von 59 Fällen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Gerburg Muhle

1982

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. med. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. med. Hort

Korreferent
gez.: Prof. Dr. med. Göbel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	4
II. Material und Methode	8
III. Ergebnisse	9
1. Gesamtzahl	
a) Häufigkeitsverteilung	9
b) Alters- und Geschlechtsverteilung	9
2. Lymphoepitheliales Carcinom	
a) Häufigkeitsverteilung	9
b) Alters- und Geschlechtsverteilung	10
3. Undifferenziertes Carcinom	
a) Häufigkeitsverteilung	10
b) Alters- und Geschlechtsverteilung	10
4. Anaplastisches Carcinom	
a) Häufigkeitsverteilung	11
b) Alters- und Geschlechtsverteilung	11
5. Symptomatik	11
6. Durchschnittliche Zeitspanne zwischen ersten Beschwerden und klinischer Diagnosestellung	12
7. Stadieneinteilung	12
8. Fernmetastasen	13

Seite

9. Therapie
   a) Strahlentherapie 13
   b) Kombinierte Therapie 14
   c) Zytostatische Therapie 14
10. Überlebenszeit
   a) Generelle Oberlebenszeit aller Nasopharynxcarcinome, unabhängig von der angewandten Therapie 14
   b) Fünfjahres- und Dreijahresüberlebenszeit (gesamt) 14
   c) Oberlebenszeit der Patienten mit Lymphoepithelialem Carcinom 15
   d) Oberlebenszeit der Patienten mit undifferenziertem Nasopharynxcarcinom 15
   e) Therapie und Oberlebenszeit 15

IV. Diskussion 17

V. Schlußfolgerung 22

VI. Tabellen 23

VII. Anhang (TNM-Klassifikation der malignen Tumoren; International Union against Cancer) 33

VIII. Literaturübersicht 35

IX. Lebenslauf 40

Einleitung

Das Carcinom des Nasopharynx ist während der letzten zehn Jahre wegen seiner engen Beziehung zu den Epstein-Barr-Viren zu einem besonders interessanten Krankheitsbild geworden. Das Nasopharynxcarcinom zeigt eine ungewöhnliche rassische und geographische Verteilung. In Europa und den USA ist es ein selten auftretendes Carcinom. Etwa 30-mal öfter als bei der weißen Rasse tritt es dagegen als das häufigste Malignom des menschlichen Körpers in den südlichen Provinzen von China - insbesondere in Kwantung und Kwangsi - auf, ferner in Hongkong, wo durchschnittlich 10 bis 20 von 100 000 männlichen Einwohnern an diesem Tumor erkranken (Doerr,1966; Ho, 1972). Die Erkrankungsrate für Bevölkerungsgruppen aus anderen Teilen Chinas ist signifikant niedriger. Shanmugaratnam et al. (1971) verglichen die Erkrankungsrate von Chinesen, Malayen und Indern in einer begrenzten geographischen Region (Singapur) und stellten fest, daß für die genannten Gruppen ein Erkrankungsverhältnis von 20,2 zu 5,8 zu 0,2 auf 100 000 Einwohner besteht. Das Verhältnis von 2-3 : 1 von männlichen zu weiblichen Erkrankten variiert sowohl unter den Chinesen als auch in der übrigen Weltbevölkerung nicht wesentlich (Dickson, 1981).

Die veränderte Inzidenz im Auftreten des Nasopharynxcarcinoms bei Chinesen, die ihre Heimat verlassen haben, zeigt, daß nicht nur eine genetische Komponente das Entstehen der Erkrankung mitbestimmt. Eine relativ hohe Inzidenz scheint für die erste Generation von Chinesen zu bestehen, die aus endemischen Gebieten Chinas in Länder auswandern, in denen vorwiegend andere ethnische Gruppen leben wie Australien (Worth und Valentine, 1967), Hawaii (Quisenberry und Reimann-Jasinski, 1967) oder Kalifornien (Zippin, 1962; Buell, 1974). Die zweite Generation von Chinesen scheint sich mehr in die westliche Lebensart zu integrieren, und das Risiko, ein Nasopharynxcarcinom zu entwickeln, wird in der neuen Umgebung deutlich geringer. Viele Autoren, wie z. B. Zippin et al. (1962) sowie Buell (1974) haben ein Sinken der Erkrankungshäufigkeit bei in Amerika geborenen Chinesen nachgewiesen.

Buell (1974) analysierte Daten aus der San Francisco/ Oakland-Gegend und fand eine Erkrankungsrate für männliche Chinesen, die 19,7mal höher liegt als für andere dort ansässige ethnische Gruppen. Die Untersuchung ergab ferner, daß in Amerika geborene Chinesen 15mal häufiger an einem Nasopharynxcarcinom sterben als Angehörige anderer Bevölkerungsteile. Die in ihrer Heimat geborenen Chinesen hingegen zeigen eine 30mal höhere Mortalitätsrate. Die neue statistische Untersuchung von Dickson (1981) aus der Gegend von Vancouver stellt erstmalig regional begrenzt exakt etwa zwei gleich große ethnische Gruppen gegenüber (49 % Chinesen und 51 % Nicht-Chinesen). Der Autor wies nach, daß Chinesen, die in China geboren waren, 117,9mal häufiger am Nasopharynxcarcinom erkrankten als die ortsständige nicht chinesischstämmige Bevölkerung. In der Gegend von Vancouver geborene Chinesen zeigten dagegen nur eine 7,3mal höhere Erkrankungsrate. Die absolute Fünfjahresüberlebensrate aller Chinesen betrug 25,6 %, der Nicht-Chinesen 32 %.

Die Überlebenszeit-Prognose des Nasopharynxcarcinoms ist nachgewiesenermaßen abhängig von der histologischen Differenzierung, der ursprünglichen Ausdehnung und von der Art der angewandten Therapie. Nach den Empfehlungen der letzten internationalen Konferenz über das Nasopharynxcarcinom, veranstaltet von der Weltgesundheitsorganisation (JARC, Lyon, 1978), werden die Geschwülste des Nasenrachenraumes eingeteilt in:

1. Nasopharynxcarcinom
   - a) verhornendes Plattenepithelcarcinom
   - b) nicht-verhornendes Plattenepithelcarcinom
   - c) undifferenziertes Carcinom
2. Adenocarcinom
3. Adenoidzystisches Carcinom
4. Sarkome und andere bösartige Tumoren.

Die bisherige Untergruppierung in lymphoepitheliale Carcinome oder Lymphoepitheliome wurde fallengelassen. Aufgrund der im Elektronen-Mikroskop nachweisbaren deut-

lichen Hinweise auf eine Plattenepithel-Differenzierung wurden sie den undifferenzierten Plattenepithelcarcinomen zugeordnet.

Dennoch wird weiterhin der Terminus "Lymphoepitheliales Carcinom" zur Anwendung empfohlen, um damit ein nichtverhornendes, undifferenziertes Carcinom mit lymphozytärer Infiltration zu beschreiben (Shanmugaratnam und Sobin, 1978). Shanmugaratnam (1978) vertritt die Auffassung, daß die verschiedenen Typen von Nasenrachenraumcarcinomen lediglich Varianten einer einheitlichen Gruppe von Tumoren darstellen. Es hat sich jedoch klinisch herausgestellt, daß die undifferenzierten Carcinome des Nasopharynx, ganz besonders jene, die als Lymphoepitheliome diagnostiziert werden, wesentlich mehr radiosensitiv sind als andere Carcinom-Varianten und daß die Fünfjahresüberlebensrate von Patienten mit derartigen Plattenepithelcarcinomen besser sind (Bloom, 1961; Frank et al., 1941; v. Ilberg et al., 1976; Lenz, 1942; Scanlon et al., 1967; Shanmugaratnam, 1978; Wang et al., 1962).

In Obereinstimmung mit früheren Untersuchungen der Klinik und Pathologie in Deutschland (Doerr, 1956, 1966; Döhnert, 1977) erscheint die Abgrenzung des lymphoepithelialen Carcinoms nicht nur wegen seiner histologischen Besonderheiten, sondern auch wegen seiner Ausbreitungseigenheiten und der daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen berechtigt. Während beim verhornenden oder nicht verhornenden Plattenepithelcarcinom neben einer oft exophytischen oder zumindest erosiven örtlichen Ausbreitung sowohl lymphogene als auch hämatogene Streuung beobachtet wird, ist beim lymphoepithelialen Carcinom oft die tief infiltrierende Ausbreitung unter erhaltenem Epithel neben einer vorwiegend lymphogenen Metastasierung in die tiefen Halslymphknoten charakteristisch. Aus dieser in vielen Fällen nicht sicher erkennbaren Ausdehnung des Primärtumors ergeben sich oft Schwierigkeiten für die Anwendung der 1962 von der UICC empfohlenen TNM-Klassifikation des Nasopharynxcarcinoms.

Bei den Metastasen der oben genannten Geschwülste ist die Abgrenzung zwischen nicht verhornendem Plattenepithelcarcinom und lymphoepithelialem Carcinom schwierig. Hinweise auf eine plattenepitheliale Entdifferenzierung, wie desmosomale Strukturen, können in beiden Metastasentypen vorliegen. Die Metastase des lymphoepithelialen Carcinoms zeigt, wie im primären Tumor, oft eine fein aufgesplitterte Ausbreitung des Tumorzellverbandes im Gegensatz zu den kompakten Absiedlungskomplexen der Plattenepithelcarcinome. Ferner kann für die Metastase des lymphoepithelialen Carcinoms die Entwicklung besonders großer und vielfach blasiger Kerne mit erheblicher Anisometrie hervorgehoben werden. Nach Lennert et al. (1978) soll vor allem die tuberkuloide Reaktion, eine deutliche Eosinophilie und eine vermehrte Einlagerung von Plasmazellen hilfreich bei der Zuordnung des lymphoepithelialen Metastasetypus sein.

Aufgrund der engen Verknüpfung des Nasopharynxcarcinoms mit einer Epstein-Barr-Virus-Infektion läßt sich aus der Biopsie einer Halslymphknotenmetastase unabhängig von der histologischen Differenzierung mit dem sogenannten EBNA-Test frühzeitig eine sichere Zuordnung zum Nasopharynxcarcinom vornehmen (vgl. Arnold et al., 1980). Bei diesem Test werden die EB-Antigene mit Hilfe bekannter Antikörper im indirekten Immunfluoreszenz-Test nachgewiesen. Im Gegensatz zu anderen Plattenepithelcarcinomen weisen Patienten mit Nasopharynxcarcinom typische Antikörpermuster gegen Bestandteile von Epstein-Barr-Viren im Serum auf, so daß heute anhand der IgG- und noch spezifischer der IgA-Antikörpertiter gegen Epstein-Barr-Viren nicht nur die Diagnose, sondern auch der Verlauf der Erkrankung bestimmt und kontrolliert werden können (Arnold et al., 1980; Henle et al., 1970; Wilmes et al., 1979).

Material und Methode

Im Einzugsgebiet des Pathologischen Instituts der Universität Düsseldorf konnten im Zeitraum von 1970 bis 1979 59 Carcinome des Nasopharynx diagnostiziert werden. Die histologischen Präparate aller 59 Patienten wurden von ein und demselben Pathologen nachkontrolliert und in

a) undifferenzierte Carcinome
b) lymphoepitheliale Carcinome (Typ Schmincke-Rêgaud) und
c) anaplastische Carcinome eingeteilt.

Aus verschiedenen Krankenanstalten Düsseldorfs wurden die zugehörigen Krankenunterlagen mit der Fragestellung überprüft, ob sich in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose Unterschiede hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung, der Therapieempfindlichkeit und der Abhängigkeit der Oberlebenszeit von der angewandten Therapie ergeben. Ferner wurde nach den ersten Beschwerden gesucht und der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der klinischen Diagnose festgestellt. Die Oberlebenszeit der Patienten wurde, soweit sie nicht aus den Krankenblattunterlagen abzulesen war, mit Hilfe der Einwohnermeldeämter ermittelt.

Eine statistische Auswertung von spezifischen Laborparametern, wie IgG- und IgA-Titer sowie EBNA-Test, war für diese Stichprobe noch nicht sinnvoll, da derartige Untersuchungen nur bei einem kleinen Patientenkollektiv ab 1977 ausgeführt werden konnten (vgl. Arnold et al., 1980).

Ergebnisse:

Häufigkeitsverteilung (gesamt):

Im Zeitraum von 1970 bis 1979 wurden im Einzugsgebiet des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf 59 Fälle von Carcinomen des Nasenrachenraumes diagnostiziert (Tab. 1). Die 59 Carcinome des Nasopharynx teilen sich auf in 30 lymphoepitheliale Carcinome (Typ Schmincke-Rêgaud), 22 undifferenzierte und 7 anaplastische Carcinome (Tab. 2).

Alters- und Geschlechtsverteilung (gesamt):

Knapp die Hälfte der Patienten (n = 28) erkrankten zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr an einem Carcinom des Nasopharynx. Dabei dominiert in diesem Lebensabschnitt das undifferenzierte Plattenepithelcarcinom neben dem anaplastischen Carcinom, wogegen das "lymphoepitheliale Carcinom" vorwiegend um das 45. Lebensjahr auftritt (Tab. 3).

Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt für alle Nasenrachenraumcarcinome unabhängig von der histopathologischen Differenzierung ziemlich konstant etwa 3:1. Der prozentuale Anteil der Frauen an der Gesamtzahl der Patienten steigt mit zunehmendem Erkrankungsalter. Zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr finden sich in unserem Untersuchungsgut 2 männliche Patienten, zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr 3 Männer und 1 Frau, zwischen dem 40. und 60. Lebenjahr 17 Männer und 4 Frauen, zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr 20 Männer und 8 Frauen, in höherem Alter (mehr als 80 Jahre) erkrankten 2 Männer und 2 Frauen (vgl. Tab. 3 - 6).

Lymphoepitheliales Carcinom:

Häufigkeitsverteilung:

In unserem Gesamtkrankengut finden sich 30 eindeutige histologische Diagnosen eines lymphoepithelialen Carcinoms (Typ Schmincke-Rêgaud). Tabelle 2 zeigt die Diagnosenverteilung über die Jahre 1970 bis 1979, hier

scheint sich eine Zunahme der lymphoepithelialen Carcinome anzubahnen.

Alters- und Geschlechtsverteilung:

Aus Tabelle 4 geht hervor, daß das lymphoepitheliale Carcinom im Gegensatz zum undifferenzierten Carcinom bzw. zum anaplastischen Carcinom (vgl. Tab. 5/6) in jedem Lebensalter vorkommen kann, wenngleich sein Häufigkeitsgipfel um das 45. Lebensjahr liegt. Männer erkranken offensichtlich häufiger und früher als Frauen, das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen beträgt in unserem Untersuchungsgut für die lymphoepithelialen Carcinome 5:1. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 11 Jahre alt, die jüngste Patientin 35 Jahre alt. Bei den Männern ist zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr eine höhere Erkrankungsrate zu erkennen, das Maximum liegt zwischen dem 45. und 50. Lebenjahr. Unsere 5 weiblichen Patienten erkrankten zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr (Tab. 4).

Undifferenziertes Carcinom:

Häufigkeitsverteilung:

Das undifferenzierte Carcinom wurde am häufigsten in den Jahren 1974 und 1975 (je 5mal) diagnostiziert. 1970 trat es nur einmal, 1971 und 1972 jeweils zweimal und 1973 3mal auf. Dementgegen kam es beim Schmincke-Rêgaud-Carcinom in den Jahren 1975 bis 1979 sicher zu einem Anstieg der Diagnosen. Die an allen histologischen Präparaten durchgeführten Kontrollen schließen Differenzierungsfehler aus; alle Präparate wurden objektiv gegenkontrolliert.

Alters- und Geschlechtsverteilung:

Während der 10 Jahre von 1970 bis 1979 erkrankten 15 Männer und 7 Frauen an einem undifferenzierten Carcinom im Epipharynx (Verhältnis 2,1 : 1). Diese Form des Naso-

pharynxcarcinoms kommt vom 25. Lebensjahr in unserem Untersuchungsgut in allen Altersgruppen vor. Frauen erkrankten hier erst nach dem 45. Lebensjahr. Ein deutlicher Anstieg war für dieses Neoplasma nach dem 75. Lebensjahr bei Männern und Frauen zu verzeichnen (Tab 5).

Anaplastisches Carcinom:

Häufigkeitsverteilung:

Das anaplastische Carcinom, das den geringsten Anteil der Nasopharynxcarcinome in unserem Untersuchungsgut ausmacht, wurde insgesamt nur 7mal diagnostiziert (Tab. 2).

Alters- und Geschlechtsverteilung: (Tab. 6)

Das anaplastische Carcinom im Epipharynx wurde zwischen 1970 und 1979 bei 3 Frauen und 4 Männern (Verhältnis 1,3 : 1) gefunden. Es tritt bei beiden Geschlechtern erst nach dem 55. Lebensjahr auf. Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 57 Jahre alt, die älteste Patientin 80 Jahre alt.

Symptomatik:

Da sich das Nasopharynxcarcinom in einer versteckten anatomischen Region entwickelt, zeigen sich erst Symptome, wenn der Tumor obturierend, infiltrierend oder destruktiv wächst. Die Beschwerden manifestieren sich je nach Ausbreitungsrichtung und Größe des Tumors. So lassen sich die Symptome aufteilen in otologische, nasale, pharyngeale, ophthalmologische und neurologische. Erstes Anzeichen eines Nasopharynxcarcinoms ist jedoch wegen der in der Regel für lange Zeit fehlenden obengenannten Symptome in vielen Fällen das Auftreten von Halslymphknotenmetastasen (vgl. Sawaki et al., 1978)

Bei 42 Patienten unseres Untersuchungsgutes konnten wir die ersten Beschwerden ermitteln. Das häufigste 1. Symptom war ein Anschwellen eines oder mehrerer Halslymphknoten (15 Patienten, 35,7 %).

Es folgen - in der Reihenfolge der Häufigkeit - Schallleitungsschwerhörigkeit, Cephalgien und behinderte Nasenatmung (jeweils 10 Patienten, 23,8 %).

Wegen Schnupfen suchten ursprünglich 5 Patienten den HNO-Arzt auf, wegen Heiserkeit 4 Patienten, jeweils 3 Patienten wegen Nasenbluten, Schluckbeschwerden, Ohrenschmerzen und Druck auf dem Ohr: neurologische und ophthalmologische Symptomatik wurde jeweils nur bei einem Patienten als Erstsymptom gesehen.

Diese Aufschlüsselung der Erstsymptomatik entspricht den Ergebnissen anderer Untersucher. Weiland (1978) fand, daß etwa 50 % der Patienten bei der Diagnosestellung einen oder mehrere einseitige oder beidseitige cervikale Lymphknotenschwellungen aufweisen. Sawaki (1978) fand einen positiven Lymphknoten-Befund als Erstsymptom bei 20 % seiner Patienten. An der HNO-Klinik der Universität Wuhan (Wang, persönliche Mitteilung) ist die cervikale Lymphknoten-Metastase in 40,6 % aller Fälle das Erstsymptom bei Vorliegen eines Nasopharynxcarcinoms.

Durchschnittliche Zeitspanne zwischen ersten Beschwerden und klinischer Diagnosestellung:

Bei 40 Patienten ergab sich nach unseren Unterlagen eine durchschnittliche Zeit von 10,4 Monaten zwischen erstmaligem Auftreten von Beschwerden und der richtigen Diagnose. Das kürzeste Intervall betrug 3 Wochen, das längste 4 Jahre!

Stadieneinteilung:

Insgesamt war nur bei 37 Patienten nachträglich noch eine einigermaßen sichere Stadieneinteilung möglich. Eine Einteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war allerdings aufgrund ungenauer Aufzeichnungen nicht mehr möglich, es erfolgte vielmehr für jeden einzelnen Patien-

ten die Zuordnung anhand der Symptomatik und des Krankheitsverlaufes. Die Stadieneinteilung erfolgte nach den Richtlinien der International Union against Cancer von 1979 (s. Anhang S. 33).

Demnach schienen sich von den 37 Patienten 31 im Stadium IV, 5 im Stadium III, und ein Patient im Stadium II befunden zu haben. Alle Patienten im Stadium II und III lebten am 1. 4. 80, 13 Patienten, die bereits dem Stadium IV zuzuordnen waren, lebten ebenfalls an diesem Stichtag.

Fernmetastasen:

Bei 10 von 44 Patienten dieser Untersuchung lagen Fernmetastasen vor (22,7 %). Es handelte sich dabei ausschließlich um Patienten, deren Erkrankung im Stadium IV war. Mit einer Ausnahme überlebte keiner dieser 10 Patienten bis heute. Der Überlebende ist das einzige Kind in dieser Stichprobe - bei ihm wurde das Nasopharynxcarcinom im Alter von 11 Jahren diagnostiziert. Seine Überlebenszeit beträgt bis heute (Februar 1982) 4 Jahre und 8 Monate.

Untersuchungen in Gebieten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko haben gezeigt, daß der Krankheitsverlauf bei Kindern und Jugendlichen sich von dem bei Erwachsenen unterscheidet. Fernmetastasen scheinen häufig aufzutreten, die Überlebenszeit soll dennoch relativ günstiger sein als bei Erwachsenen mit entsprechenden Primärbefunden (Ellouz, 1978).

Therapie:

Strahlentherapie:

Bei der hohen Strahlensensibilität des Nasopharynxcarcinoms ist in unserem Patientengut bei nahezu allen Patienten die Strahlentherapie bevorzugt worden. Dabei wurden pro Patient jeweils durchschnittlich etwa 2 x 3000 rad appliziert.

Kombinierte Therapie:

Bei einem Teil der Patienten (16), vor allem solchen, die ein- oder beidseits Lymphknoten-Metastasen aufwiesen, wurde eine beidseitige radikale Neck-dissection durchgeführt. Bei dieser Art der Therapie erfolgte je eine Bestrahlungsserie (3000 rad) vor und nach der Operation.

Zytostatische Therapie:

Die beiden oben beschriebenen Behandlungsformen wurden bei einigen Patienten (11) mit Rezidiven zusätzlich durch zytostatische Therapie ergänzt, ohne sich nach einem bestimmten Behandlungsschema zu richten.

Oberlebenszeit:

Generelle Oberlebenszeit aller Nasopharynxcarcinome, unabhängig von der angewandten Therapie:

Von insgesamt 44 Patienten, die während der letzten 10 Jahre an einem Nasopharynxcarcinom erkrankten und deren Krankheitsverlauf weiterverfolgt werden konnte, leben heute noch 14 (31,8 %). Bei dem zur Zeit am längsten überlebenden Patienten liegt der Beginn der Erkrankung bereits über 7 Jahre zurück (Zeitpunkt Februar 82).

Fünfjahres- und Dreijahres- Oberlebenszeit: (Tab. 7)

Die Auswertung der Daten der Patienten, die für eine Fünfjahresüberlebenszeit herangezogen werden konnten, umfaßt 23 Patienten, 33 Patienten konnten in die Erhebung der Dreijahresüberlebenszeit eingehen. Bei beiden Gruppen findet sich eine erhebliche Verlustrate mit 7 bzw. 8 Patienten bis zum Ablauf des 1. Jahres. Bei sonst annähernd gleichem Verlauf zeigt sich bei der Dreijahresüberlebenszeit zwischen dem zweiten und dritten Jahr mit 11 Patienten wiederum eine hohe Sterblichkeit. Die Dreijahresüberlebenszeit aller Nasopharynxcarcinome,

unabhängig von der Therapie, betrug in unserem Krankengut 34 %, die Fünfjahresüberlebenszeit betrug knapp 10 %.

Oberlebenszeit der Patienten mit lymphoepithelialem Carcinom: (Tab. 8,9)

Bei den 8 Patienten mit lymphoepithelialem Carcinom, bei denen die Fünfjahresüberlebenszeit berechnet werden konnte, findet sich ein relativ regelmäßiger zahlenmäßiger Verlust. Nur zwischen dem 3. und 4. Jahr der Erkrankung bleibt die Anzahl mit jeweils 3 Patienten gleich.

Die Untersuchung der Dreijahresüberlebenszeit (n = 15) zeigt bei sonst auch relativ regelmäßigem Verlauf mit 6 Patienten einen deutlich größeren Verlust zwischen dem 2. und 3. Jahr als in der übrigen Zeit.

Oberlebenszeit der Patienten mit undifferenziertem Nasopharynxcarcinom: (Tab. 8,9)

Von 13 Patienten, bei denen hier die Fünfjahresüberlebenszeit betrachtet wird, erreichte keiner das 5. Jahr und nur einer das 4. Jahr der Erkrankung. Die größte Verlustrate liegt bereits im 1. Erkrankungsjahr.

Therapie und Oberlebenszeit: (Tab. 10)

Die Tabelle zeigt, daß die alleinige Strahlentherapie mindestens ebenso gute Resultate ergibt wie die Kombinationstherapie. Von den Patienten, bei denen die Oberlebenszeit zu beurteilen war, überlebten jene am längsten, die nur bestrahlt wurden. Es muß berücksichtigt werden, daß diese Gruppe auch zahlenmäßig am häufigsten vertreten ist. Von den ausschließlich einer Bestrahlung zugeführten Patienten verstarben allerdings auch bis zum Ende des 1. Erkrankungsjahres prozentual mehr als von denen, die mit anderen Therapieformen behandelt wurden.

Von den mit Bestrahlung und Neck-dissection behandelten Patienten erreichte keiner das 5. Erkrankungsjahr. Die größte Verlustrate zeigte sich zwischen dem 2. und 3. Erkrankungsjahr. Hinsichtlich der Oberlebenszeit verhielten sich die Patienten, welche bestrahlt und mit Zystostatika behandelt wurden, ähnlich wie jene, die nur einer Bestrahlung zugeführt wurden.

Zwischen 1977 und 1979 wurden die meisten Patienten kombiniert behandelt (Bestrahlung und Op). Diese Patienten, die also heute im 2. und 3. Jahr ihrer Erkrankung stehen, lassen eine Beurteilung des Therapieerfolges noch nicht zu.

Diskussion:

Die vorgelegte Untersuchung zeigt eine Zunahme der Nasopharynxcarcinome von 1970 bis 1979, eine Beobachtung, die in den letzten Jahren vor allem durch das häufigere Auftreten des lymphoepithelialen Carcinoms hervorgerufen wurde. Der Anteil an lymphoepithelialen Carcinomen betrug im Gesamt-Untersuchungsgut 50,8 %. Das undifferenzierte Carcinom folgt mit 37,3 %, das anaplastische mit 11,9 %.

Die Altersverteilung läßt erkennen, daß das lymphoepitheliale Carcinom gegenüber dem undifferenzierten und dem anaplastischen Carcinom altersmäßig früher auftritt. Brugère (1978) fand bei seiner Untersuchung an Nasopharynxcarcinomen in Frankreich ebenfalls, daß das lymphoepitheliale Carcinom früher auftritt als die anderen histologischen Carcinomvarianten im Nasopharynx. Das Erkrankungsalter für das lymphoepitheliale Carcinom betrug bei Brugère 35 ± 8 Jahre, bei Patienten mit undifferenziertem Carcinom lag das Erkrankungsalter bei 45 ± 8 Jahre, Frauen erkrankten in dieser Untersuchungsreihe an Nasopharynxcarcinomen weniger und wenn, dann in höherem Alter.

Lennert et al. (1978) geben in einer Untersuchung über Nasopharynxcarcinom-Patienten für die Altersverteilung des lymphoepithelialen Carcinoms eine gleichmäßige Erkrankungsrate für Männer zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr an. Frauen erkranken zwichen dem 40. und 70. Lebensjahr, es liegt bei ihnen ein Maximum bei 60 Jahren vor.

In unserem Untersuchungsgut beträgt das Verhältnis von an lymphoepithelialem Carcinom erkrankten Männern zu Frauen 5:1, für das undifferenzierte Carcinom gilt das Verhältnis 2,1:1, für das anaplastische Carcinom 1,3:1. Werden alle ausgewerteten Carcinome des Nasopharynx einbezogen, unabhängig von der histologischen Differenzierung, so erkranken männliche Patienten 3mal häufiger als weibliche.

Unabhängig vom histologischen Typ des Nasopharynx-Malignoms fand Vogel (1970) im Untersuchungsgut der Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik Düsseldorf zwischen 1955 und 1965 ein Verhältnis männlich zu weiblich ebenfalls von 3:1. Sugano (1978) errechnete in Japan ein Verhältnis männlich zu weiblich von 2:1. Für die weiße Bevölkerung verschiedener Kontinente ergab sich bei Untersuchungen von Bailor (1967) ein Verhältnis von 2 - 3 : 1, Pantanco (1967) fand auf den Phillipinen ebenfalls ein Verhältnis von 2,5:1 (männlich zu weiblich) bezüglich der Nasenrachenraum-Carcinome.

Die in unserem Untersuchungsgut längere Oberlebenszeit für Patienten mit lymphoepithelialem Carcinom, die sich sowohl bei der Betrachtung der 5-Jahresüberlebensraten als auch bei der Betrachtung der 3-Jahresüberlebenszeit zeigt, deckt sich auch mit der Untersuchung von Dickson (1981), der für das lymphoepitheliale Carcinom eine absolute 5-Jahres-Oberlebensrate von 52,4 %, für das nicht verhornende Plattenepithelcarcinom von 31,5 % und für das verhornende Plattenepithelcarcinom nur eine solche von 16,3 % errechnete. Die Untersuchung bezieht sich auf eine gemischte Bevölkerung von Chinesen und Weißen. Die absolute 5-Jahres-Oberlebensrate bei alleiniger Strahlentherapie (alle Carcinomtypen eingeschlossen) betrug in der Serie von Dickson 29 %. In unserer Serie betrug die entsprechende Oberlebensrate allerdings nur knapp 10 %. Dies trifft auch dann zu, wenn man nur die undifferenzierten Plattenepithelcarcinome für sich allein betrachtet. (Ob dieser "schlechte" Therapieerfolg allein daran liegt, daß in unserem Untersuchungsgut vorwiegend ausgedehnte Stadien vertreten sind, kann nicht mit Bestimmtheit herausgefunden werden).

Aus unserem Untersuchungsgut kann aber abgelesen werden, daß die am längsten überlebenden Patienten ausschließlich bestrahlt wurden. Auch dieser Befund deckt sich mit anderen Mitteilungen. Dickson (1981), der 209 Nasopharynx-

carcinome aus zwei ethnischen Gruppen (Chinesen und Weiße) vergleichen konnte, fand, daß der Therapieerfolg alleiniger Bestrahlung (6000 rad) deutlich der kombinierten Therapie überlegen war. Bei alleiniger Bestrahlung (bei Anwesenheit von verschieblichen Lymphknoten) betrug die 5-Jahres-Oberlebensrate 41 % für alle Nasopharynxcarcinome. Wurde vor der Bestrahlung eine Lymphknoten-Biopsie durchgeführt (keine radikale Neck-dissection), so verschlechterte sich die 5-Jahres-Oberlebensrate auf 25 %! Dies spricht eindeutig dafür, daß eine chirurgische Intervention im Bereich der Halslymphknotenmetastasen keine Verbesserung der Oberlebenschance bringt.

John et al.(1980) berichten von einer kleinen Zahl von Patienten, die nach alleiniger Bestrahlung sogar mehr als 10 Jahre überlebten. Der Autor sieht die Neck-dissection nur als weitere Möglichkeit der Therapie, wenn die Radiatio im Halsbereich keinen Erfolg zeigt, nicht als Primärbehandlung.

Nach den Untersuchungen von Perez et al. (1969), Bohorquez (1976), Schnohr (1970) oder Snow (1975) sollen Patienten, die zwischen dem 20. und 49. Lebensjahr an einem Nasenrachencarcinom erkranken, die besten Oberlebensraten zeigen. Obwohl Snow (1975) und Fernandez et al. (1976) eine sehr günstige Prognose für Kinder zwischen dem 9. und 17. Lebensjahr herausgefunden haben, werden diese Beobachtungen nicht von anderen Autoren einheitlich bestätigt. Nach Schnor (1970) und Scanlon et al. (1967) sollen Frauen ebenfalls eine bessere Oberlebensrate zeigen als Männer.

Die Pathologie des Tumors im Nasenrachenraum ist entscheidend für die Prognose. Nicht-verhornende Tumoren zeigen eine signifikant bessere Oberlebenschance als verhornende Plattenepithelcarcinome. Das Lymphoepitheliale Carcinom scheint von allen Carcinomen die

beste Überlebensrate zu haben (Hoppe et al., 1976), allein schon deshalb, da es auch die höchste Strahlensensibilität aller Nasopharynxcarcinome aufweist (Bloom, 1961; Frank et al., 1941; Scanlon et al., 1967; Shanmugaratnam, 1978).

Eine Berechnung der Überlebenszeit in Abhängigkeit von Art und Zeitpunkt des ersten Auftretens bestimmter Symptome hat sich für diese Untersuchung nicht als sinnvoll herausgestellt. Patienten mit den klassischen Symptomen der Schwerhörigkeit, behinderten Nasenatmung oder des Nasenblutens sollen nach Perez et al. (1969) eine etwas bessere Prognose haben als Patienten, bei denen das erste Symptom eine Halslymphknotenschwellung war.

Dickson (1981) zeigte jedoch in seiner großen Studie, daß sich bei gleicher Therapie kein Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit ergibt zwischen Patienten mit Halslymphknotenschwellung und solchen ohne. Bezüglich der Lymphknoten-Lokalisation fand Dickson für die Prognose ebenfalls keinen bedeutsamen Unterschied zwischen einseitiger und beidseitiger Metastasierung. Lediglich eine vor der Bestrahlung festgestellte Fixation der Lymphknoten deutet im Gegensatz zu verschieblichen Lymphknoten später für die Patienten eine schlechtere Überlebensrate an.

Ausschlaggebend für die Prognose ist nach Dickson (1981) und Hoppe et al. (1976) die Gesamtdosis der Strahlentherapie, unabhängig davon, um welches Stadium es sich handelt. So empfehlen diese Autoren,in jedem Falle 6000 rad oder mehr als primäre Dosis auf den Nasopharynx zu applizieren unter Einbeziehung beider Halsfelder.

Was aus unserem Untersuchungsgut nicht retrograd eruiert werden konnte, was jedoch nach den Untersuchungen von Dickson (1981) für die Zukunft in Frage gestellt werden muß, ist die Lymphknoten-Biopsie bei metastasierenden Nasopharynxcarcinomen. Dickson konnte eindrucksvoll zeigen, daß sich die 5-Jahres-Oberlebenschance bei Patienten, die eine Metastasen-Biopsie durchmachten, fast um die Hälfte reduzierte. Dies deckt sich mit den Befunden von McGuirt und McCabe (1978), welche ähnliche Beobachtungen nach Probeexzisionen von Halslymphknoten-Metastasen bei anderen Plattenepithelcarcinomen des Kopf-Hals-Bereiches anstellten.

Den Ausweg bietet für die sichere Diagnostik bei Verdacht auf NPC-Metastasen die Serum-Titer-Bestimmung auf Early-Antigen und EB-VCA-IgA (Epstein-Barr-Virus-Capsid-Antigen-Immunglobulin-A) gekoppelt mit mehreren "Blindbiopsien" aus verschiedenen Regionen des Nasenrachenraums. Erst wenn beide Untersuchungsmethoden ein negatives Ergebnis erbringen und ein weiterer Primärtumor auf dem HNO-Gebiet nicht zu finden ist, sollte eine komplette Lymphknotenexstirpation vorgenommen werden. (Arnold et al., 1980; Henle et al., 1970; Wilmes et al., 1979).

Abschließend ist festzuhalten, daß die Oberlebenszeit und die Prognose des Nasopharynxcarcinoms abhängig sind von 4 Faktoren:

1. Von der histologischen Klassifikation des Tumors
2. vom Zeitpunkt der Diagnosestellung
3. von der Art der Therapie: die Strahlentherapie allein hat sich nach unseren Untersuchungen wie auch nach vielen Ergebnissen in der Literatur noch als die beste Therapieform herausgestellt bei der allgemein schlechten Prognose des Nasopharynxcarcinoms. Die kombinierte Therapie zeigt schlechtere Resultate. Allerdings muß primär eine volle Herddosis von 6000 rad oder mehr unter Einschluß der Lymphabflußwege appliziert werden. Der Einfluß einer zusätzlichen zytostatischen Therapie kann bei den untersuchten Patienten nicht beurteilt werden, obwohl bei einem Kind mit ausgedehnter Fernmetastasierung eine langanhaltende Remission erzielt werden konnte. Auch ist die zytostatische Zusatzbehandlung bei NPC immer noch Gegenstand aktueller Behandlungsverfahren, ohne daß sich dabei ein einheitliches Therapiekonzept erkennen läßt. Deshalb soll bewußt auf die Diskussion dieses Komplexes verzichtet werden.
4. Nach Dickson (1981) sollte bei Verdacht auf das Vorliegen eines Nasopharynxcarcinoms keine Lymphknoten-Biopsie vorgenommen werden, da diese die Oberlebenszeit bei Anwendung der gleichen Therapieform um die Hälfte senken kann! Diese Einschränkung bezieht sich nicht auf die Biopsie aus dem Primärtumor. Als diagnostischer Ausweg bei Vorliegen unklarer Lymphknotenschwellungen dient der Nachweis von Tumor-assoziierten Antikörpern im Blut, vor allem der Nachweis von Epstein-Barr-Antikörpern der Gruppe IgA und IgG sowie des EA (Early Antigen).

Tabelle 1: Jahresverteilung

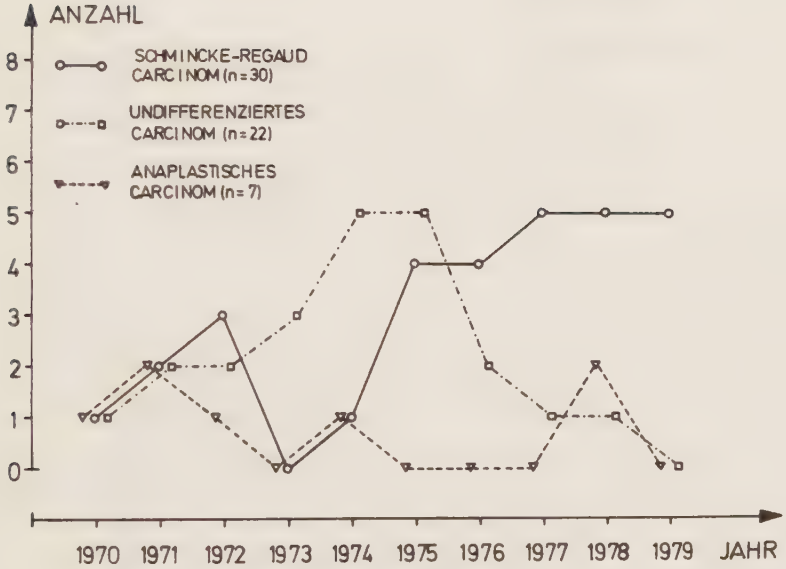


Tabelle 2: Jahresverteilung nach histologischer Differenzierung

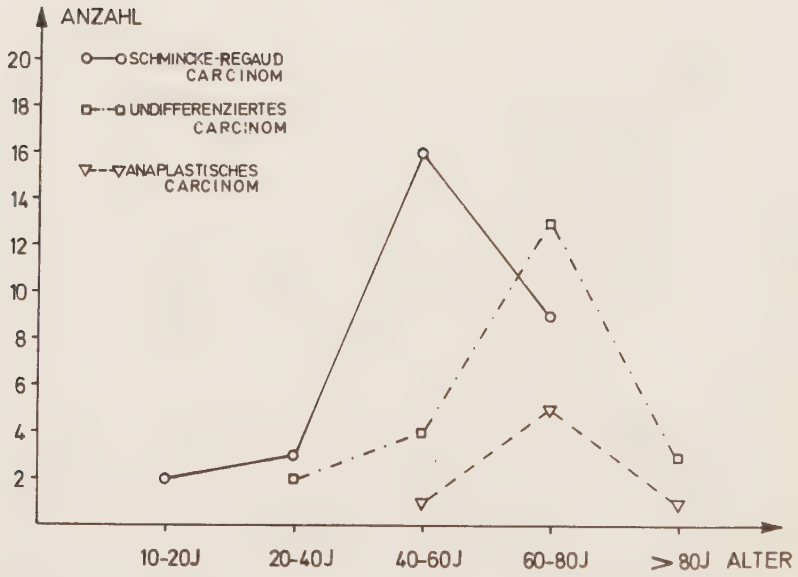
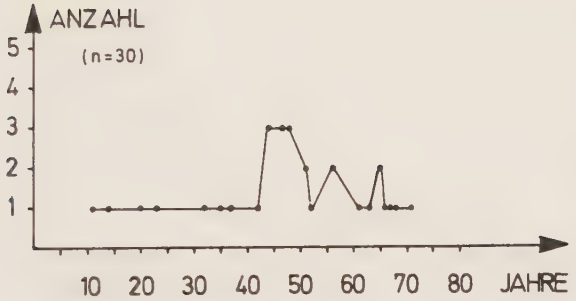


Tabelle 3: Altersverteilung nach histologischer Differenzierung



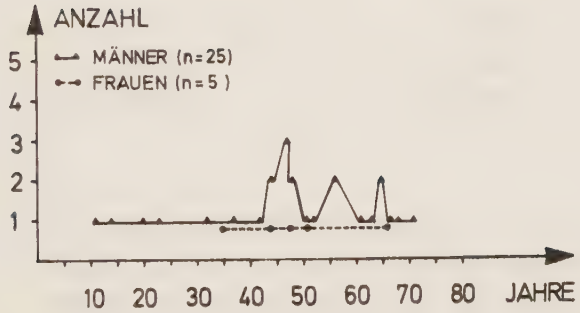
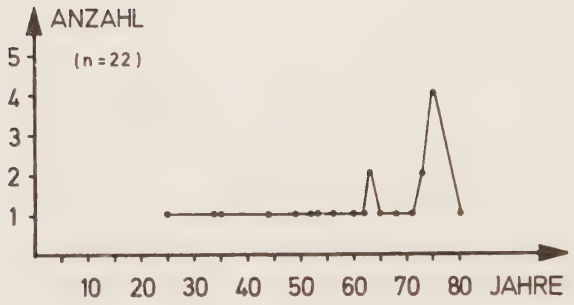


Tabelle 4: Altersverteilung des Schmincke-Rêgaud-Carcinoms



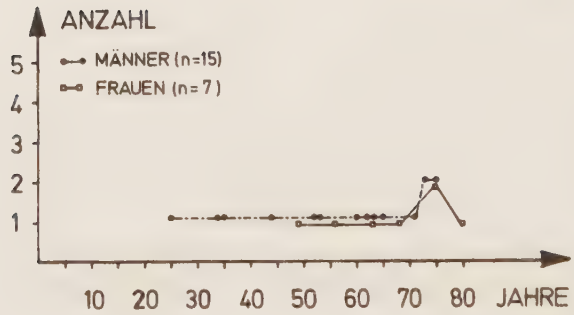
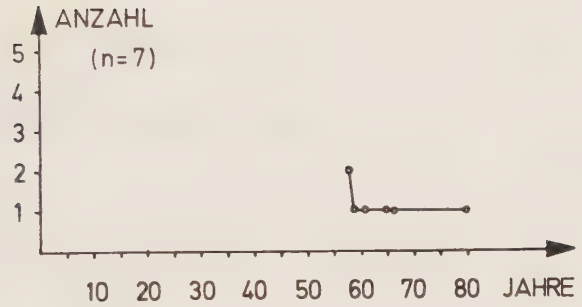


Tabelle 5: Altersverteilung des undifferenzierten Carcinoms



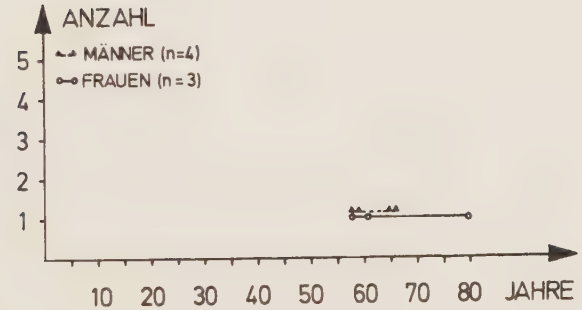


Tabelle 6: Altersverteilung des anaplastischen Carcinoms

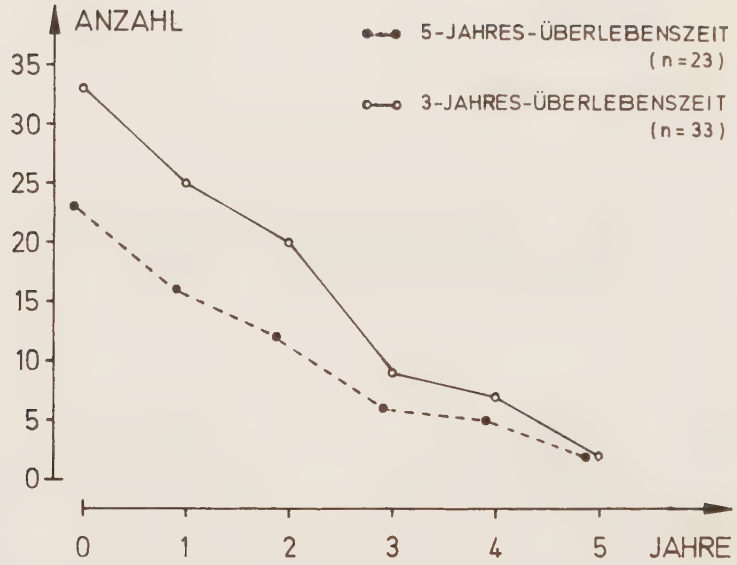


Tabelle 7: Überlebenszeit (gesamt)

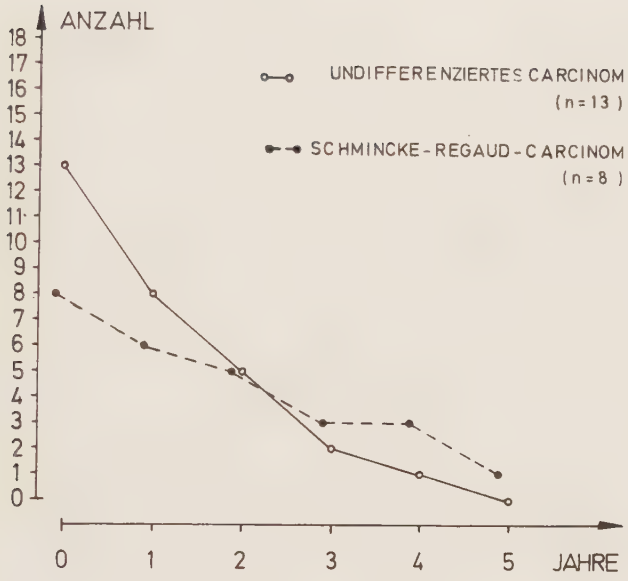


Tabelle 8: 5-Jahres-Überlebenszeit und histologische Differenzierung

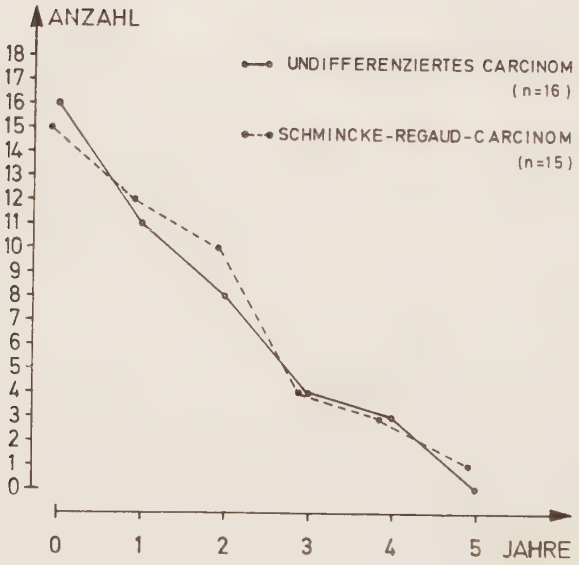


Tabelle 9: 3-Jahres-Oberlebenszeit und histologische Differenzierung

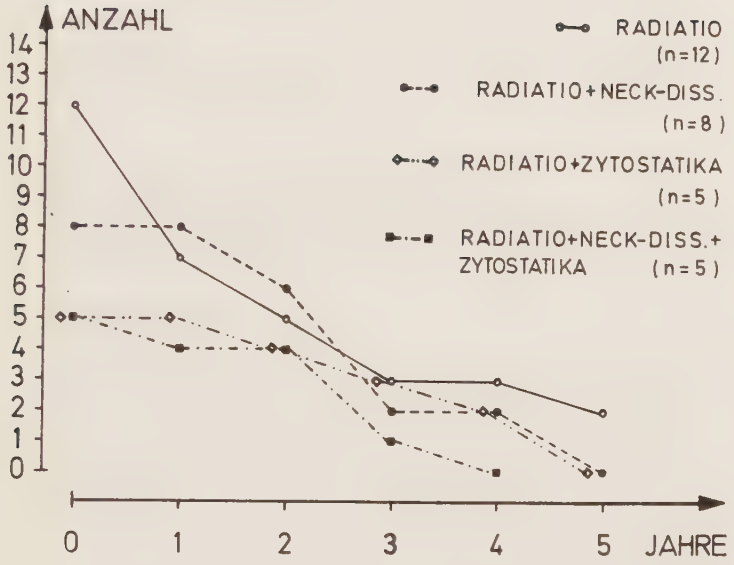


Tabelle 10: 3-Jahres-Oberlebenszeit und Therapie

Anhang (TNM-Klassifikation der malignen Tumoren; International Union against Cancer, 3. Auflage 1979, Springer Verlag)

Stadiengruppierung: (S. 10)

Die Anwendung des TNM-Systems gestattet eine genügend präzise Beschreibung und Erfassung der offensichtlich vorhandenen anatomischen Ausdehnung der Erkrankung. Bei der deskriptiven Erfassung stehen 32 TNM-Kategorien zur Verfügung: 4 für T, 4 für N und 2 für M.

Wenn nicht sehr große Fallzahlen vorliegen, ist es notwendig, für die Erstellung von Tabellen und Analysen diese Kategorien in eine brauchbare Anzahl Gruppen von TNM-Stadien zusammenzufassen, und zwar in der Regel in 4 Gruppen.

Die Stadiengruppierung soll so gut wie möglich sichern, daß jede Stadiengruppe mehr oder weniger homogen ist in bezug auf die Überlebensrate und daß die Überlebensraten innerhalb dieser Stadiengruppe kennzeichnend für die jeweilige Krebslokalisation sind.

Nasopharynx (S. 25/26)

Tis Präinvasives Carcinom (Carcinoma in situ)
T0 Keine Evidenz für einen Primärtumor
T1 Tumor auf einen Bezirk beschränkt (einschl. Tumor, der erst durch positive Probeexzision erkannt wurde)
T2 Tumor beschränkt auf zwei Bezirke
T3 Tumor mit Ausdehnung auf die Nasenhöhle und/oder den Oropharyns
T4 Tumor mit Ausdehnung zur Schädelbasis und/oder mit Befall der Hirnnerven
TX Die Minimalerfordernisse zur Bestimmung des Primärtumors liegen nicht vor

N - Regionäre Lymphknoten (S. 26)

N0 Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
N1 Bewegliche homolaterale Lymphknoten
N2 Bewegliche kontralaterale oder bilaterale Lymphknoten
N3 Fixierte regionäre Lymphknoten
NX Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten liegen nicht vor.

M - Fernmetastasen (S. 26/27)

M0 Keine Evidenz für Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen vorhanden
MX Die Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen liegen nicht vor

Stadiengruppierung (S. 27)

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2, N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Literatur

1. Arnold, W., Nakazima, A., Wang, Y. B., Vosteen, K. H., Brunner, H., Göbel, U.: Aktuelle Aspekte zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie des Nasenrachenraumcarcinoms (NPC). HNO 28, 247 - 260, 1980.

2. Bailor, J. C.: Nasopharyngeal cancer in white populations: a world-wide survey. In: Cancer of the nasopharynx, Muir, C. S., Shanmugaratnam, K. (eds), UICC Monogr. Ser. No. 1, Munksgaard, Copenhagen, p. 18 - 23, 1967.

3. Bloom, S. M.: Cancer of the nasopharynx: with special reference to the significance of histopathology. Laryngoscope 71: 1207-60, 1961.

4. Bohorquez, J: Factors that modify the radio-response of cancer of the nasopharynx. Amer. J. Roentgenol. 126: 863 - 867, 1976.

5. Brugère, J., Sancho-Garnier, H., Point, D., Schwaab, G.: Epidemiology of malignant tumours of the nasopharynx in France: Retrospective and prospective studies. In: de Thé, G., Ito, Y. (eds), Nasopharyngeal carcinoma: Etiology and control. IARC, Lyon, p. 241 - 249, 1978!

6. Buell, P.: The effect of migration on the risk of nasopharyngeal cancer among Chineses. Cancer Res., 34: 1189 - 1191, 1974.

7. Dickson, R. I.: Nasopharyngeal Carcinoma: an evaluation of 209 patients. Laryngoscope 91: 333 - 354, 1981.

8. Döhnert, G.: Ober lymphoepitheliale Geschwülste. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1977.

9. Doerr, W., Uhlinger, E.: Spezielle pathologische Anatomie. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1966.

10. Doerr, W.: Über Lymphoepitheliale Geschwülste Schmincke Régaud. Ärztl. Wschr. 11: 169 - 182, 1956.

11. Ellouz, R., Cammoun, M., Ben Attia, R., Bahi, J.: Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents in Tunesia: clinical aspects and the paraneoplastic syndroms. In: de Thê, G., Ito, Y. (eds), Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC, Lyon, p. 115 - 129, 1978.

12. Fernandez, C. H. et al.: Nasopharyngeal carcinoma in children. Cancer, 37: 2787 - 2791, 1976.

13. Frank, I., Lev, M., Blahd, M.: Transitional cell carcinoma of the upper respiratory tract. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 50: 393 - 420, 1941.

14. Henle, W., Henle, G., Zajac, B. A., Pearson, G., Waubke, R., Scriba, M.: Differential reactivity of human sera with early antigens induced by Epstein-Barr virus. Science 169: 188-90, 1970.

15. Ho, J. H. C.: Nasopharyngeal Carcinoma (NPC). Adv. Cancer Res. 15: 57 - 92, 1972.

16. Ho, J. H. C.: Stage classification of nasopharyngeal carcinoma: Etiology and control. de Thê, G. and Ito, Y. (eds) IARC Scientific Publication, No. 20, Lyon, p. 99 - 113, 1978.

17. Hoppe, R. H., Goffinet, D. R., Bagshas, M. A.: Carcinoma of the nasopharynx. Cancer 37: 2605 - 2612, 1976.

18. Ilberg v., C., Kleinmann, H., Arnold, W.: Das Schmincke Carcinom des Nasopharynx. Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg.) 55: 420-8, 1976.

19. International Union against Cancer: TNM-System: Klassifikation der malignen Tumoren. Springer Berlin, Heidelberg, New York, p. 23 - 28, 1979.

20. John, A. C., Busby, E. R., Jones, P. H.: Long term survival in nasopharyngeal carcinoma. J. Laryngol. Otol. 94: 1265 - 1275, 1980.

21. Lennert, K., Kaiserling, E., Mazzanti, T.: Diagnosis and differential diagnosis of lymphoepithelial carcinoma in lymph nodes: Histological, cytological and electron microscopic findings. In de Thé, G., Ito, Y. (eds): Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC, Lyon, p. 51 - 64, 1978.

22. Lenz, M.: Roentgen therapy of primary cancer of the nasopharynx. Am. J. Roentgenol., 48: 816 - 832, 1942.

23. McGuirt, W. F., McCabe, B. F.: Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. Laryngoscope, 88: 594 - 597, 1978.

24. Pantanco, E. E., Basa, G. F., Canlas, M.: A survey of nasopharyngeal cancers among Filipinos: A Review of 203 cases. In: Cancer of the nasopharynx. Muir, C. S., Shanmugaratnam, K. (eds), UICC Monogr. Ser. No. 1, Munksgaard, Copenhagen, p. 38 - 42, 1967.

25. Perez, C. A. et al.: Cancer of the nasopharynx. Factors influencing prognosis. Cancer, 24: 1 - 17, 1969.

26. Quisenberry, W. B. und Reimann-Jasinski, D.: In: Cancer of the Nasopharynx. C. S. Muir und K. Shanmugaratnam (eds). UICC Monogr. Ser. No. 1., Munksgaard, Copenhagen, p. 77 - 81,1967.

27. Sawaki, S., Sugano, H., Hirayama, T.: Analytical aspects of symptoms of nasopharyngeal malignancies. In: de Thé, G., Ito, Y. (eds). Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC, Lyon, p. 147 - 163, 1978.

28. Scanlon, O. W., Rhodes, R. E., Woolner, L. B., Devine, K. D., McBean, J.B.: Cancer of the nasopharynx: 142 patients treated in the eleven year period 1950-1960. Am. J. Roentgenol., 99: 313-25, 1967.

29. Scanlon, P. W. et al.: Malignant lesions of the nasopharynx. Am. J. Roentgenol, 99: 313 - 325, 1976.

30. Schnohr, P.: Survival rates of nasopharyngeal cancer in California. Cancer, 25: 1099 - 1106, 1970.

31. Snow, J. B.: Carcinoma of the nasopharynx in children. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 84: 817 - 826, 1975

32. Shanmugaratnam, K., Sobin, L. H.: Histological typing of upper respiratory tract tumours. In: International Histological Classification of Tumours, No. 19. World Health Organization, Geneva 1978.

33. Shanmugaratnam, K.: Histological typing of nasopharyngeal carcinoma. In: de Thé, G. Ito, Y. (eds) Nasopharyngeal carcinoma: Etiology and control. IARC, Lyon, p. 3 - 12, 1978.

34. Shanmugaratnam, K.: Studies on the etiology of nasopharyngeal carcinoma. Int. Rev. exp. Path., 10: 361 - 413, 1971.

35. Sugano, H., Sawaki, S., Sakamoto, G., Hirayama, T.: Histopathological types of nasopharyngeal carcinoma in a low risk area: Japan. In: de Thé, G., Ito, Y. (eds), Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC, Lyon, p. 27 - 39, 1978.

36. Wang, C. C., Little, J. B., Schulz, M. D.: Cancer of the nasopharynx. Its clinical and radiotherapeutic considerations. Cancer 15: 921-6, 1962.

37. Weiland, L. H.: The histopathological spectrum of nasopharyngeal carcinoma. In: de Thé, G., Ito, Y. (eds)

Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC Lyon, p. 41 - 50, 1978.

38. Wilmes, E., Wolf, H., Deinhardt, F., Naumann, H. H.: Die Bedeutung von Epstein-Barr-Virus-Antikörpern für Diagnose und Verlauf des Nasopharynxcarcinoms. Laryngol. Rhinol. otol. (Stuttg.) 58: 911 - 915, 1979.

39. Recommended by the World Health Organization: Histological classification of tumours of the nasopharynx. In: de Thé, G., Ito, Y. (eds): Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC, Lyon, p. 605, 1978.

40. Worth, R. M. und Valentine, R.: In: Cancer of the Nasopharynx. C. S. Muir und K. Shanmugaratnam, (eds). UICC Monogr. Ser. No. 1., Munksgaard, Copenhagen, p. 73 - 76, 1967.

41. Vogel, O.: Die Prognose der bösartigen Nasenrachengeschwülste. Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Düsseldorf, 1970.

42. Zippin, C. et al.: Studies on heredity and environment in cancer of the nasopharynx. J. Natl. Cancer. Inst., 29: 483 - 490, 1962.

Herrn Professor Dr. med. K.-H. Vosteen danke ich für die Möglichkeit, an der HNO-Klinik der Universität Düsseldorf diese Arbeit durchführen zu dürfen.

Herrn Professor Dr. med. W. Arnold möchte ich meinen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. W. Hort danke ich für die Erlaubnis der Einsichtnahme von Unterlagen des Pathologischen Instituts der Universität Düsseldorf.

Herrn Professor Dr. med. F. Huth danke ich für die mühevolle Kontrolle der histologischen Präparate der Nasopharynxcarcinome der Jahre 1970 bis 1979.

Ferner sei Herrn Professor Dr. med. Berger, Herrn Professor Dr. med. Stupp und Herrn Professor Dr. med. Vieten für die Möglichkeit der Einsicht in Krankenunterlagen gedankt.

Lebenslauf

Am 4. 4. 1956 wurde ich, Gerburg Muhle, als dritte Tochter des Oberstudiendirektors Joseph Muhle und seiner Ehefrau Maria, geb. Mengeringhausen, in Haltern/Westfalen geboren.

Nach vierjähriger Grundschulausbildung in Haltern besuchte ich von 1966 bis 1974 das Städtische Neusprachliche Gymnasium Haltern bis zur Erlangung der allgemeinen Hochschulreife.

Im Sommersemester 1975 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf auf.

Im Wintersemester 1978 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab, im Wintersemester 1979 bestand ich den ersten Abschnitt und im Wintersemester 1981 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Im Frühjahr dieses Jahres (1982) hoffe ich, das Studium mit dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung abzuschließen und dann meinen Beruf aufnehmen zu können.